Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista e della Città di Torino
Divisione Medica diretta dal Prof. LUIGI FORNACA

Sulla febbre melitense

Osservazioni cliniche per il Dott. Francesco Bua-Fazio
assistente volontario

Estratto da *Minerva Medica*
Anno IV, 1924

STABILIMENTO TIPOGRAFICO DELLA S. A. E.
TORINO . Via Pomba, 7.

Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista e della Città di Torino
Divisione Medica diretta dal Prof. LUIGI FORNACA

Sulla febbre melitense

Osservazioni cliniche

per il Dott. Francesco Bua-Fazio
assistente volontario

Estratto da *Minerva Medica*
Anno IV, 1924

STABILIMENTO TIPOGRAFICO DELLA S. A. E.
TORINO - Via G. Pomba, 7.

Le tante e diverse denominazioni, intese a designare l'infezione melitense in riferimento ai vari aspetti clinici che essa può assumere, possono darci un'idea dell'estremo polimorfismo di questo processo morboso; le denominazioni di febbre indefinita (KARAMATSAS, KHO), febbre innominata (GIUFFRÈ), febbre folle (SCHOULL), febbre capricciosa (NICOLLE), meritano di essere ricordate, e così pure la polemica svoltasi nel 1906 - 1907 (20 e 10 anni dopo rispettivamente che BRUCE aveva scoperto l'agente specifico della melitense e WRIGHT la siero diagnosi) tra GABBI, che sosteneva l'identità con la febbre maltese della febbre allora detta di Napoli, e CASTELLINO che considerava quest'ultima dovuta ad agenti patogeni diversi, e le indagini interessanti di CANTANI che riusciva ad isolare il micrococco anche dal sangue di alcuni ammalati di febbre napoletana.

TOMMASELLI così scriveva: « Se si volesse fissare il carattere distintivo di questo processo febbrile, il prevalente fra tutti sarebbe il non averne alcuno: irregolarità nell'origine, nell'andamento, nella durata, successione di fenomeni morbosi senza distinzione particolare nella forma, nell'intensità; prevalenza sempre del processo febbrile sopra tutti i fenomeni morbosi, ora con cammino sempre costante, ora con la più grande irregolarità e senza stadi distinti, durata indeterminata, crisi rarissima che non ha mai un modo, nè un periodo definitivo: discordanza sovente fra temperatura e polso ». Questo autore aveva descritto quattro forme cliniche di melitense che a seconda della sindrome con

cui si prospettavano chiamò: gastrica, indeterminata e lenta, nervosa, letale o paralitica.

In seguito le descrizioni allo scopo di classificare, differenziare o segnalare forme o varietà cliniche di questa infezione, si sono susseguite continuamente da HUGHES e ROZIÈS per opera di una lunga serie di autori.

Si parla così nei vari trattati, a seconda delle varie sintomatologie con cui si prospetterebbe l'infezione, di una forma ondulante, remittente, ambulatoria, intermittente, continua, polmonare, maligna, ipertermica, atasso-dinamica, emorragica, prolungata, tifoide, setticemica, ecc. (HUGHES, GIUFFRÈ, GABBI, SPAGNOLIO, ROZIÈS, MISSIROLI, DE CRISTINA e MOGGIARA, ecc.). Se seguiamo però passo passo, dopo TOMMASELLI, i vari autori in quel processo di chiarificazione tendente ad individuare l'abito clinico abituale della febbre maltese nei suoi particolari caratteristici, possiamo osservare nel campo clinico, dopo la classica monografia di HUGHES (*Undulant Malta Fever*) un orientamento sempre più deciso verso l'identificazione della fisonomia clinica di questo processo morboso in quel tipico ondeggiamento della curva termica, in quell'evolvere cioè, caratteristico della malattia a periodi febbrili alternantisi con periodi di quiescienza o di apiressia, tant'è che febbre ondulante e febbre di Malta diventano due termini equivalenti.

D'altra parte però, volendo determinare gli elementi diagnostici positivi e stabili reperibili in questo abito ufficiale riconosciuto alla melitense, se teniamo sott'occhio i vari lavori sull'argomento, se pensiamo alla durata molto varia, da pochi giorni a più mesi, delle ondate febbrili e degli intervalli di tregua, al comportamento della temperatura nelle singole ondate che può corrispondere ad un tipo determinato o essere quanto mai irregolare, ai vari sintomi molteplici ed incostanti che possono concomitare a fianco della febbre (nessuno veramente caratteristico dell'infezione), al fatto stesso che l'ondeggiamento della curva termica può mancare del tutto e che al posto del processo febbrile nei vari quadri morbosi con cui la malattia può prospettarsi possono prevalere altre sindromi a carico dei vari organi o sistemi, dobbiamo concludere

che una vera fisonomia clinica con particolari caratteristici, da cui si possano trarre con una certa sicurezza conclusioni diagnostiche differenziali, manca del tutto alla febbre maltese o tutt'al più possiamo riconoscergliene una che sia tanto indeterminata e incostante da riescire praticamente spesso inafferrabile.

A conferma di questo concetto, da un rapido scorcio ai lavori più interessanti su la Clinica e la Patologia melitense, possiamo ricavare dati molto significativi sulla presenza e sui caratteri dei sintomi e delle lesioni che il micrococco può produrre a carico dei vari organi.

Così il tumore splenico più o meno cospicuo, con carattere di consistenza vario, è presente in moltissime osservazioni; talora però è tra i segni più precoci; talora è apprezzabile quando la malattia è già inoltrata; scompare o persiste più o meno a lungo col cessare di tutti gli altri sintomi; subisce oscillazioni durante l'evolvere del processo morboso, oscillazioni che di solito seguono le vicende della febbre, oppure sono da essa indipendenti. Non mancano poi i casi in cui questo sintomo è assente (CASTELLINO, GIUFFRÈ, RUMMO, TOMMASELLI, JACCOUD, ecc.). MASTROENI descrive una splenite e perisplenite da infarto.

Il fegato, che spesso non partecipa all'infezione, talvolta è aumentato di volume più o meno notevolmente e nei casi di DE BRUNN, CARRIEU, ecc., era anche dolentissimo alla palpazione; FAWCETT, ROBERTS ed altri hanno constatato l'esistenza di un ascesso epatico; GANTALOUBE descrive una atrofia mortale, LEVI, CANTANI, BULLE GRAM ed altri constatarono ittero, calcolosi, colecistite. Al tavolo anatomico la cistifelea è stata trovata sovente dilatata; dalla bile è stato isolato, spesso, il micrococco.

All'esame istologico del parenchima epatico CARBONE rilevò una infiltrazione parvicellulare negli spazi periportali, più abbondante di quella che si riscontra nei processi settici.

Il sudore è un sintoma abbastanza frequente; talvolta però manca ed è molto vario: ora è scarso, ora è profuso, talora ha significato critico come nelle febbri malariche, spesso segue le vicende della temperatura, oppure ne è indipendente: ricordo che TOMMASELLI, GALASSI,

JACCOUD chiamarono questa infezione « febbre sudorale ».

Riguardo al sistema nervoso, oltre alle alterazioni periferiche (nevralgie, mialgie, nevriti, polinevriti, pseudotabe, paralisi degli sfinteri) e ai disturbi di origine centrale (insonnia, cefalea, turbe psichiche, prostrazioni, irritabilità, disturbi della memoria) abbastanza frequenti nel decorso della melitense, GROCCO ha osservato sintomi bulbari con esito spesso letale; CANTANI casi di corea e demenza; NOËL BERNARD riuscì a estrarre col metodo di Besredka dal micrococco una speciale endotossina che avrebbe spiccata affinità per le cellule nervose; DE NUNNO in animali da esperimento è riuscito a provocare lesioni gravi con iniezioni endovenose di emulsione di micrococco vivo o sterilizzato.

I sintomi a carico dell'apparato respiratorio sono piuttosto rari. Oltre però bronchiti semplici, GABBI, TRAMBUSTI, CANTALOUBE hanno descritto una sindrome pneumonica, associata ad emottisi nei casi di HAJAT, GILLOT, NERI, ANTICO e SPINGAI. Nella forma chiamata da GABBI « tisi mediterranea » il quadro morboso era dominato da sintomi polmonari che potevano far pensare ad una tubercolosi acuta e diffusa delle vie aeree. FIORENTINI e SPAGNOLIO in alcune forme polmonari riuscirono a isolare dallo sputo il micrococco; CARACCIOLO, TRAMBUSTI ed altri in via sperimentale hanno veduto insorgere fenomeni polmonari consistenti in iperemia, desquamazione dell'epitelio alveolare, broncopolmonite, peribronchite, pneumonite interstiziale.

A carico dello stomaco, che di solito non partecipa all'infezione, da TOMMASELLI, GROCCO, HAJAT, GABBI, HUGHES, MARSTON, SICARD e LUCAS, ecc., sono stati notati vomiti, ematemesi, dolori violenti; riguardo all'intestino spesso stipsi, talora diarrea.

Da AXISA, GARDON, DE SANTI, ROBERTS, GROCCO, GILLOT, PHOCAS, REJCH, ecc., sono descritti casi con espulsione di pseudomembrane, enterorragie, sintomi appendicitici. E al tavolo anatomico sono stati rilevati fatti congestizi gastrici ed intestinali (MARSTON, CARRIEU, LAGRIFFOUL, ecc.) insieme a pigmentazioni emorragiche della mucosa (CARBONE), a necrosi superficiali (RAUZIÈR), ad ulcerazioni (HUGHES, BON-

SFIELD, MARSTON), ipertrofia dei follicoli solitari (PEPERE, LAGRIFFOUL e BOUSQUET, ecc.).

Abbastanza rari sono anche i sintomi renali; non mancano però esempi di albuminuria (NAAME), accessi di ematuria (EJRE, CAZENEUVE), pielonefrite (CANTANI, CANTALOUBE, ecc.); ed alternazioni renali più o meno gravi ottennero sperimentalmente CARACCIOLO, SAVAGNONE, TRAMBUSTI ed altri.

Anche il cuore fu trovato leso qualche volta, più o meno gravemente: HUGHES, BASSETT-SMITH, CASTELLINO, CANTANI, ecc., descrivono casi con endocardite; e fatti miocarditici hanno notato CARRIEU, LAGRIFFOUL, BOUSQUET, RAUZIÈR, ecc.

Le lesioni ossee e articolari, specialmente del ginocchio e della spalla, sono relativamente frequenti. ZÉZAS ha notato splondiliti; GILMOUR e KENNEDJ isolarono il micrococco dal liquido di versamenti articolari.

L'orchite e l'epididimite si verificherebbero secondo EJRE nell'80 % dei casi. Possono presentarsi come localizzazione quasi iniziale (FORNACA). E' citato qualche esempio di ovarite, mastite, surrenalite, tiroidite; TOZZI recentemente ha segnalato un caso di poliorromenite da melitense.

RAUZIÈR cita un caso presentante i caratteri di una leucemia acuta.

Il micrococco risulta ancora dotato di potere piogeno e fu EJRE il primo a dimostrarlo avendolo isolato da un ascesso sottofrenico.

Sono poi descritti casi di parotite suppurativa, ascessi del triangolo di Scarpa, della regione glutea, della regione inguinale (TROTTA e CAUTIERI); CANTANI, RADICE e CAVACCINI riuscirono a determinare ascessi sperimentalmente con iniezioni di culture virulente.

Da qualche autore sono state notate eruzioni cutanee, macchie di roseola, eritema polimorfo, orticaria.

E questo elenco potrebbe ancora continuare.

In base a questi dati possiamo concludere insomma che il micrococco non ha affinità speciali per determinati organi o sistemi, tutti indistintamente potendo venire attaccati più o meno gravemente.

Sul modo di comportarsi dei leucociti quanti-

tativamente e qualitativamente di fronte a questa infezione non sono d'accordo i vari autori. AXISA, GABBI, SPAGNOLIO, SEGNER, TOMMASELLI, TRAMBUSTI, GARDON, TRULLI, ecc., notarono leucopenia: MANOUSSOS, EJRE, CATHOIRE, NICOLLE, VIGANÒ, ecc., iperleucocitosi. Fra i primi, SPAGNOLIO, GARDON, SEGNER trovarono neutrofilopenia con linfocitosi e lieve monocitosi, TOMMASELLI e TRULLI avrebbero rilevato questo stesso reperto e, in più, notevole acidofilia, TRAMBUSTI invece riscontrò neutrofilopenia con spiccata monocitosi; degli autori poi che stanno per l'iperleucocitosi, qualcuno avrebbe trovato monocitosi, qualche altro linfocitosi relative od assolute. In quanto alla diffusione di questa malattia possiamo dire che la sua presenza è stata segnalata pressochè in tutte le parti del mondo, e la sua frequenza in certe regioni come il Piemonte, dove fino a pochi anni fa la febbre maltese veniva considerata come una evenienza eccezionale, tende ad aumentare. Questo fatto può avere certamente un nesso con la circostanza che in Italia, in quest'ultimo decennio, per causa della guerra, si è avuto verso il nord un intenso e continuo afflusso di uomini e materiali di ogni specie dalle provincie meridionali dove la melitense è endemica, ma è anche certamente dovuto alla maggiore conoscenza clinica di questa malattia da parte dei medici ed al suffragio diagnostico delle prove biologiche.

L'infezione nell'uomo viene contratta di solito per via orale, per l'uso del latte di capra non bollito, ed anche del latte di mucca, latticini, verdure, frutta, acqua potabile, ecc., e tutto ciò che può costituire un mezzo diretto od indiretto di contagio, dato che il micrococco, che è pure dotato di una notevole resistenza vitale agli agenti fisici e chimici, viene eliminato, in gran copia, dagli ammalati e dai convalescenti con le orine e le feci (SHAW lo trovò nelle orine di soggetti guariti da 2 anni); ed esistono forme di maltese clinicamente mute, le cosidette forme ambulatorie, per cui un individuo apparentemente sano può essere apportatore e disseminatore di germi. Pare poi che l'infezione possa anche avvenire per via respiratoria, per aspirazione di aria e polveri infette, od attraverso le mucose per contatto con materiale inquinato (ROSS,

EJRE, KENNEDY, ZAMMIT, ecc.), e secondo le ricerche di HORROCK, BRUCE, LEWICK, DONZELLO, ecc., anche per la puntura di zanzare (culex pipiens, stegomia fasciata) e delle mosche (musca domestica, musca carnaria, stomoxis calcitrans). Le infezioni accidentali nei laboratori non sono rare, e voglio qui ricordare un esempio doloroso, il caso del compianto Prof. CARBONE.

La durata di questa malattia risulta molto varia, da poche settimane a più mesi; nei casi di discreta gravità essa sarebbe in media di 4 - 6 - 8 settimane (VIGANÒ); qualche caso è durato fin'anco due anni e più (VEALE, GABBI). In linea generale però possiamo dire che esiste una certa relazione fra intensità e durata della malattia, nel senso che questa è più lunga nelle forme subdole e lente e viceversa l'infezione si esaurisce relativamente presto nelle forme a carattere acuto.

Riguardo alla mortalità le notizie sono discordi; NICOLLE nel 1905 a Tunisi aveva segnalato che era pressochè nulla, mentre SCIALOM ad Algeri osservò su quindici casi quattro decessi; BRUCE a Malta dava il 2 %, EJRE il 6,9 %, CELLI fra l'1,4 % e l'8,9 %.

La prognosi quindi in generale è buona, ed è sopratutto in relazione colle eventuali localizzazioni e colla loro entità.

* * *

Se in realtà quindi la diagnosi di questa infezione si dibatte fra grandi incertezze che la rendono perplessa e si risolve assai sovente, anzichè in una sicurezza clinica, in un mero dubbio diagnostico, ciò è inerente alla natura stessa della malattia. Ed è tuttavia per questo che, malgrado tanta dovizia di letteratura al riguardo, si rende sempre utile raccogliere dai casi osservati i dati più salienti o fissare qualche aspetto clinico caratteristico dell'infezione. Tanto più che, come ognuno sa, talune malattie a seconda delle regioni in cui si manifestano possono presentare fisonomie e caratteri clinici diversi. Qui in Piemonte, per esempio, in qualche paese dei dintorni di Torino sono frequenti casi di malaria in forma molto attenuata, che si appalesano sotto forma di febbricole spesso in un primo tempo male inter-

pretate, e che solo esami di sangue ripetuti ed il presidio terapeutico assodano la diagnosi. Riguardo alla melitense possiamo anche dire che, se nelle osservazioni, specialmente degli autori che studiarono l'infezione nei paesi della Toscana, il tumore splenico è un segno, oltre che quasi costante, imponente, da noi invece non di rado manca e solo in casi eccezionali raggiunge un volume considerevole. Il professore FORNACA mi riferiva tempo fa il caso clinico di una donna di 75 anni, ammalata da due mesi di febbre quasi continua, con una sindrome intestinale evidente, polso piuttosto raro, di diagnosi oscura anche perchè la sierodiagnosi per il tifo e paratifi e le colture erano rimaste negative. Si sospettò una forma melitense sopratutto per il contrasto fra l'imponenza della sindrome febbrile ed addominale e le condizioni generali di relativo benessere dell'inferma, e per il fatto che nel ciclo febbrile dopo periodi di 10 - 12 giorni in cui la temperatura si manteneva fra 39° - 40°, si intercalavano brevi periodi di 3 - 4 giorni di remissione fra 38° - 38°,8 senza ragioni apparenti. La sierodiagnosi per la melitense fu positiva fino ad 1 : 500. Mancava tumore di milza, mancava leucopenia, nessuna localizzazione.

Le osservazioni cliniche, che fra breve riferirò, sono tratte da un gruppo di casi che ho avuto in studio in questa Divisione medica ed in pratica privata sotto la direzione del professore FORNACA.

OSSERVAZIONE I. — R. G., di anni 44, domestica, nubile, da Torino. Entrata il 19 - 12 - 1921.

Anamnesi famigliare negativa. Prima mestruazione a 15 anni. Nessuna malattia pregressa d'importanza. Asserisce di non aver mai bevuto a sua conoscenza latte di capra, non usa mangiare latticini. E' sempre vissuta a Torino; dall'età di 15 anni fa la domestica. Vita regolare.

La paziente riferisce che da circa un mese incominciò ad accusare cefalea, stanchezza, malessere generale; la febbre senza brivido fu subito alta e tale si mantenne in seguito, a tipo continuo non discendendo al disotto di 39°, sudori frequenti e profusi. L'intestino fu dapprima stitico, poi piuttosto diarroico. E' stata curata per infezione tifoide senza risultato.

All'ingresso in ospedale l'ammalata appare molto deperita, aspetto abbattuto, sensorio ottuso, cute e mucose pallide, lingua sporta diritta, fortemente patinosa, piuttosto asciutta. Null'altro di notevole al capo ed al collo, ai polmoni, al cuore. Addome di conformazione normale. La palpazione profonda suscita lieve dolore in corrispondenza dei quadranti inferiori, distinto gorgoglio ileo-cecale; il fegato deborda di tre dita dall'arco costale di consistenza aumentata, bordo ottuso; la milza raggiunge quasi l'ombelicale trasverso, piuttosto dura, liscia, indolente. Polso 116 ritmico, piuttosto molle; temperatura 39°,3. Esame orine, quantità nelle 24 ore, 1200 cc., densità 1009, albume 1 per mille; non elementi renali nel centrifugato; diazoreazione positiva, iodoreazione positiva. Esame sangue: globuli rossi 3.100.000; globuli bianchi 3000, emometria 40, valore globulare 0,65; formula leucocitaria: neutrofili 50, eosinofili 2, basofili 0, linfociti 42, grossi mononucleati e forme di passaggio 6. Sierodiagnosi per il tifo e paratifi negativa; sierodiagnosi per la melitense positiva è completa fino alla diluizione di 1 : 500.

Viene istituita la sieroterapia antimelitense, contemporaneamente ad iniezioni giornaliere di soluzione fisiologica e dosi generose di olio canforato. Si iniettano in tutto 100 cc. di siero antimelitense (I. S. M.), 20 cc. al dì, dapprima per via ipodermica, quindi per via endovenosa; tolleranza perfetta. La temperatura, che si era dapprima mantenuta fra i 39° e i 40°,5, diminuisce ed oscilla per una decina di giorni fra 37°,5 e 39°; il tumore splenico si riduce sensibilmente, le condizioni generali però persistono sempre gravi con sensorio ottuso.

Al 20° giorno di degenza viene ripetuto l'esame del sangue: globuli rossi 2.500.000, globuli bianchi 2.300, emometria 40, valore globulare 0,80; formula leucocitaria: neutrofili 40, eosinofili 1, basofili 1, linfociti 41, grossi mononucleati e forme di passaggio 17. Esame urine: densità 1011, albune 1,5 per mille, sempre negativo l'esame microscopico del sedimento. Positive la jodo- e la diazoreazione. La sierodiagnosi per il tifo e paratifi sempre negativa; sierodiagnosi per la melitense positiva fino ad 1 : 600.

Le condizioni dell'ammalata vanno in seguito progressivamente peggiorando, lingua e fauci divengono asciutte, polso piccolo e frequentissimo, febbre fra i 39°,2 - 40°,3. Compaiono piaghe da decubito, l'ammalata perde le urine e le feci nel letto; compare Ba-

binski bilaterale con esagerazione dei riflessi tendinei, le sensibilità dolorifica e termica presenti ma tarde, spesso l'ammalata appare in uno stato come saporoso. La cura è uniformata ai sintomi.

In condizioni gravissime dopo 40 giorni di degenza l'ammalata per volontà dei parenti lascia l'ospedale. Per notizie raccolte muore dopo tre giorni in coma.

OSSERVAZIONE II. — T. L., di anni 41, celibe, minatore, nativo di Bussoleno, proveniente dalla Francia dove lavorava in una miniera di arsenico. Entra il giorno 5 - 3 - 1921.

A 25 anni ebbe blenoraggia di cui guarì bene. Prestò servizio militare per 43 mesi, durante il quale contrasse per 3 volte ulcere che, per giudizio dei medici che ebbero a visitarlo, assicura essere state veneree. Di una adenite inguinale guarì bene dopo l'incisione. Nel settembre 1918 si ammalò di polmonite influenzale e guarì in 12ª giornata. Forte mangiatore e bevitore, forte fumatore. A sua conoscenza non ha mai bevuto latte di capra, non usa mangiare latticini.

Da circa 25 giorni (era in Francia) cominciò ad accusare dolori puntori al torace, posteriormente verso la base di destra; non tosse; cefalea, febbre con brividi e sudori frequenti. In seguito la febbre è stata a carattere remittente aumentando di solito alla sera, con brivido; sono persistiti i sudori e la cefalea; sono scomparsi i dolori toracici. Gli è stato somministrato chinino, ma non ebbe alcun giovamento.

E' individuo di costituzione scheletrica regolare, in buono stato di nutrizione; colorito della cute abbronzato, mucose ben irrorate. Lingua sporta diritta, patinosa, umida; al torace lieve ipofenosi alla base di destra con reperto ascoltatorio negativo, fremito normale. Negativo l'esame del cuore; addome tumido con notevole difesa muscolare; milza palpabile a tre dita sotto l'arco, di consistenza aumentata; fegato anch'esso aumentato di volume, debordante di 2 dita. Riflessi mucosi presenti; superficiali e profondi normali. Polso 74, valido, ritmico, temperatura 39ª,2. Nulla nelle urine, diazoreazione e jodoreazione negative. Esame sangue: globuli rossi 4.200.000, globuli bianchi 3.900, emometria 0,80, valore globulare 0,90; formula leucocitaria: neutrofili 50, eosofili 1, basofili 0, linfociti 40, grossi mononucleati e forme di passaggio 9. Sierodiagnosi positiva per il tifo fino ad 1 : 100, negativa per i paratifi. Wassermann negativo.

In seguito compare qualche macchia sospetta di ro-

seola, l'ammalato suda talora di notte; alvo stitico; febbre a carattere remittente, con elevazioni massime di solito nelle prime ore della sera, e remissioni al mattino, oscillante fra i 37°,8 - 39°,6; polso sempre raro (60 - 76). Ripetuta la sierodiagnosi per il tifo, risulta positiva fino ad 1 : 100; la sierodiagnosi per la melitense positiva fino ad 1 : 400. Viene curato con iniezioni di caseal-calcico alla distanza di 2 - 3 giorni l'una dall'altra, in tutto 5 iniezioni delle quali qualcuna produce notevole reazione febbrile, senza risultati convincenti.

Dopo circa 24 giorni di degenza la febbre scompare e dileguano con essa i sintomi concomitanti. Persiste solo stipsi e modico tumore splenico, anche il fegato si riduce notevolmente, l'ammalato si mantiene per cinque giorni completamente apirettico.

Sopravviene quindi un nuovo periodo febbrile: la temperatura è dapprima di pochi decimi per elevarsi in seguito a 39°,8, assumendo un carattere del tutto irregolare; remissioni ed esacerbazioni si alternano senza alcuna regola; la milza diviene più dura, l'addome meteorico, l'alvo che era stato stitico passa a più scariche giornaliere di feci fluide, ricompaiono i sudori, la lingua torna a farsi più patinosa. Ripetuto l'esame del sangue: globuli rossi 4.100.000, globuli bianchi 3.360, emometria 80, valore globulare 0,86, formula leucocitaria: neutrofili 55, eosinofili 1,5, basofili 0, linfociti 35, grossi mononucleati e forme di passaggio 10,5. Negativo l'esame delle urine. Wassermann negativa. Culture in brodo, in bile, in gelatina rimangono sterili. Sierodiagnosi positiva per il tifo fino ad 1 : 100, per la melitense positiva fino ad 1 : 500.

Vengono dapprima fatte iniezioni giornaliere di septacrol per via ipodermica senza risultati apprezzabili, seguono iniezioni di siero antimelitense, 10 - 20 cc. al dì per via sottocutanea; in tutto se ne iniettano 120 cc.; la febbre diminuisce notevolmente ma non scompare; segue un trattamento vaccinico di 8 iniezioni a dosi crescenti (I. S. M.) alla distanza di 3 - 4 giorni l'una dall'altra. La tolleranza è perfetta; la febbre dilegua dopo 5 giorni dall'ultima iniezione. Viene ripetuta la seriodiagnosi, per il tifo positiva fino ad 1 :100, per la melitense positiva fino ad 1 :300. L'ammalato viene dimesso dall'ospedale il 21 - 5 - 1921 apirettico da parecchi giorni; tumore splenico ed epatomegalia quasi scomparsi. Rivisto dopo 3 mesi, è in ottime condizioni di salute.

OSSERVAZIONE III. — B. L., di anni 19, contadino, celibe, da Chieri, entra il 9 - 10 - 1922.

Anamnesi famigliare negativa. Nessuna malattia prepressa d'importanza. Asserisce di non aver mai bevuto, a sua conoscenza, latte di capra, non usa mangiare latticini. Nega lue e gonococco. Modico bevitore, non fumatore.

Da circa 15 giorni incominciò ad avvertire spossatezza, anoressia, cefalea; l'alvo divenne stitico, comparve febbre senza brividi che andò nei giorni successivi gradatamente elevandosi, sudori abbondanti specialmente di notte.

All'ingresso in sezione è in buone condizioni generali, colorito roseo della cute e delle mucose; lingua sporta diritta, patinosa a striscia al centro, arrossata ai bordi, umida; nulla all'apparato respiratorio e circolatorio; addome indolente, leggermente tumido con lieve gorgoglio ileocicale; fegato in limiti; milza debordante di due dita dall'arco costale, piuttosto molle, liscia, indolente. Polso 58°, valido, ritmico; temperatura 39°,2.

L'ammalato è stato in sezione per circa 3 mesi: si ebbe un primo periodo di circa 30 giorni con febbre irregolare oscillante fra i 38°,5 ed i 40° con una o più elevazioni quotidiane precedute di solito da senso di brivido, ed accompagnate da profusi sudori; stipsi, modico tumore splenico; polso raro (52 - 70). Nulla nelle urine: diazoreazione e jodoreazione negative. Sierodiagnosi per il tifo e paratifi negativa. Pirquet negativa. Culture in brodo, in gelatina, in bile, rimaste sterili. Sierodiagnosi per la melitense positiva fino ad 1 : 400. Esame sangue: globuli rossi 4.600.000, globuli bianchi 7.000, emometria 90, valore globulare 0,90; formula leucocitaria: neutrofili 66, eosinofili 1, basofili 0, linfociti 25, grossi mononucleati e forme di passaggio 8. Venne curato in questo periodo con elettrargolo per via endovenosa; in tutto 4 iniezioni delle quali 2 povocarono modica reazione febbrile. Non si ebbero risultati apprezzabili.

Seguì una remissione di tutti i sintomi della durata di circa 15 giorni. In questo tempo l'ammalato ebbe solo qualche fugace elevazione termica verso sera, che non oltrepassò i 38°,5; persistevano però il tumore splenico e la stipsi. Quindi ricomparve la febbre, che assunse andamento del tutto irregolare, come prima, oscillante fra i 37°,5 ed i 40°, e si protrasse per circa un mese accompagnata dagli stessi sintomi predetti. In questo secondo periodo vennero ripetuti gli esami di sangue: globuli rossi 4.500.000, globuli bianchi 7.100, emometria 90, valore globulare 1; formula leucocitaria: neutrofili 55, eosinofili 2, basofili 0,

linfociti 30, grossi monucleati e forme di passaggio 13. Negativo l'esame dell'urina. Ripetuta la sierodiagnosi per le forme eberthiane, nuovamente negativa; positiva per la melitense fino ad 1 : 400. Si praticò una cura vaccinica con una serie di 10 iniezioni di vaccino melitense a dose crescente (I. S. M.); l'ultima iniezione di 500.000.000 di germi produsse una violenta reazione generale che raggiunse l'acme dopo circa 6 ore con temperatura 41°, polso 150, brividi intensi; si protrasse per 24 ore circa, gradatamente diminuendo; scomparsi i sintomi reattivi, la febbre cadde completamente. L'ammalato trattenuto in ospedale ancora per un mese circa fu sempre apirettico. La milza divenne gradatamente impalpabile, l'alvo riprese a svuotarsi regolarmente, il ritmo cardiaco tornò alla norma. Le condizioni generali dell'ammalato si mantennero buone fino alla fine.

Rivisto il paziente dopo quasi un anno era in ottima salute. La sierodiagnosi per la melitense dava una agglutinazione ancora fino ad 1 : 50.

OSSERVAZIONE IV. — S. A., di anni 40, da Castellazzo Bormida, casalinga, sposata.

Anamnesi famigliare negativa, nessuna malattia pregressa d'importanza. Sposò a 22 anni un uomo sano ed ha 7 figli viventi e sani. Nessun aborto. Nel novembre 1921 ebbe l'ultima figlia: avendo scarsa portata lattea, nutrì la neonata, per consiglio del medico, con allattamento misto di latte materno e latte di capra. Per tale bisogna comprò una capra che tenne in una stalla poco distante dalla sua abitazione; asserisce che all'infuori della lattante nè lei nè alcun altro membro della famiglia ha mai fatto uso del latte della capra. La bambina ha sempre goduto e gode ottima salute. Anche la paziente è stata benissimo fino al luglio 1922; cominciò allora ad avvertire stanchezza, anoressia, cefalea e febbre che divenne in breve alta. Per tutto il mese di luglio l'ammalata tenne il letto con febbre oscillante fra i 38° ed i 40° accompagnata da sudori profusi; stitichezza ostinata. Fu curata per febbri intestinali e tenuta a dieta rigorosa. Lasciò il letto verso la fine di luglio, però non tornò in salute come prima. Malgrado seguitasse ad accudire alle faccende domestiche accusava grande stanchezza, frequenti cefalee; l'alvo era sempre stitico: non febbre però, nè altri disturbi ben definiti a carico di qualche organo. L'ammalata andò avanti così fino all'ottobre dello stesso anno quando dovette rimettersi a letto per la ricomparsa di febbri del tutto simili a quelle del luglio precedente. Questa volta

insieme alla febbre avvertì subito dolori al ginocchio sinistro che divenne a poco a poco tumefatto, arrossato, e dolentissimo. Ebbe in questo tempo a studiarla anche il prof. Fornaca e, escluse altre diagnosi sospettabili, venne seguito il suo concetto diagnostico: per la storia clinica, per il tipo febbrile come risultava dalla cartella nosografica a tipo ondulante, per il tumore di milza, per il contrasto fra temperatura e polso, trattavasi di probabile infezione maltese. La sierodiagnosi per la melitense fu positiva e completa fino alla diluizione di 1 : 400 sull'ammalata; fino ad 1 : 200 nella capra. L'esame del sangue ha dato i seguenti risultati: globuli rossi 3.500.000, globuli bianchi 6.500, emometria 75, valore globulare 0,70; formula leucocitaria: neutrofili 52, eosinofili 1, basofili 1, linfociti 35, grossi mononucleati e forme di passaggio 11. Orine normali, diazoreazione e iodoreazione negative. Fu praticata dapprima la sieroterapia: 8 iniezioni di 20 cc. cadauna di siero antimelitense (I. S. M.), una al dì, La gonoartrite scomparve rapidamente, la febbre si ridusse a pochi decimi subfebbrili; dopo alcuni giorni venne iniziata una cura vaccinica; lo stato subfebbrile e gli altri sintomi scomparvero del tutto dopo 8 giorni dall'ultima iniezione; ripetuta la sierodiagnosi per la melitense fu positiva fino alla diluizione di 1 : 200. Oggi sta benissimo. Non fu possibile praticare la sierodiagnosi sul sangue della bambina.

Osservazione V (Luglio 1922). — Giovane di 30 anni di costituzione generale ottima, sofferse di febbri malariche in guerra (Albania), nell'agosto 1917, ed ebbe parecchie ricadute, l'ultima nel dicembre 1919; nessun'altra malattia di importanza.

Curato da circa due mesi per infezione tifoide con sierodiagnosi eberthiana positiva, a decorso pressochè regolare, senza complicazioni, entra in convalescenza e rimane apirettico per circa 20 giorni. Viene ripreso da febbre a carattere nettamente intermittente, a tipo quotidiano; elevazione al disopra di 39°,2 alla sera, remissione fino a 36°,7 e 37°,5 al mattino; la milza aumenta rapidamente di volume, l'alvo torna a farsi stitico; sudori profusi accompagnano la discesa della temperatura, le condizioni generali si mantengono buone e l'ammalato insiste per essere nutrito.

Esame del sangue per la ricerca dei parassiti malarici con esito negativo; sierodiagnosi per il tifo positiva ancora sino ad 1 : 50; orine normali, jodoreazione positiva, diazoreazione negativa.

Malgrado il reperto ematologico negativo per la malaria viene fatta una cura di chinino per iniezioni senza risultato.

Persistono le buone condizioni generali; in questo periodo è pure da notare, con un addome leggermente tumido, un cospicuo tumore splenico; la milza deborda di 4 dita dall'arco costale, dura, liscia, indolente; anche nei momenti di massima febbre (40°,2) il polso non supera i 90°.

L'esame del sangue dà i seguenti risultati: globuli rossi 4.000.000, globuli bianchi 5.800 (6.200 dopo un pasto leggero), emometria 70, valore globulare 0,80; formula leucocitaria: neutrofili 64, eosinofili 2, basofili 0, linfociti 25, grossi mononucleati e forme di passaggio 9. Praticata la sierodiagnosi per la melitense, risulta positiva fino alla diluizione di 1 : 600. Viene iniziata una cura di siero antimelitense (I. S. M.), 20 cc. al dì; in quarta giornata la febbre alla sera non supera i 38°,2; dopo una settimana le temperature serotine oscillano tra i 37°,5 - 38° con uno stato generale ottimo; il tumore splenico accenna a diminuire. L'ammalato sentendosi bene rifiuta altre cure e si porta in montagna. Dopo qualche mese è del tutto sfebbrato e in ottime condizioni di salute.

OSSERVAZIONE VI. — Riporto questo caso in breve per il contributo diagnostico suo speciale (settembre 1921). Giovane proveniente dalla Toscana con temperature febbrili e subfebbrili che datano da circa 2 mesi, lieve scadimento generale. Gli esami fatti, e ripetuti, avevano dato risultato negativo per il tifo, paratifi, malaria e melitense, sulla quale specialmente era stata portata l'attenzione dei medici. Esame dell'apparato respiratorio del tutto negativo. Il tipo febbrile, il lieve deperimento, una leggera linfadenia cervicale, una netta linfocitosi nella formula ematologica, insieme ai dati negativi delle indagini biologiche fatte e rifatte anche da noi, lasciavano adito al sospetto di una forma subdola specifica. Il paziente viene colto un giorno bruscamente da forte brivido e la temperatura si innalza rapidamente fino a 40°,2 accompagnandosi a qualche segno di sofferenza nervosa da parte dei nervi craniani: paresi transitoria dell'oculo motore comune S, accenni a paresi del facciale inferiore D. La milza però contemporaneamente aumenta in modo notevole di volume. Per questo rilievo specialmente viene ripetuta, 24 ore dopo l'inizio della poussée febbrile, la sierodiagnosi per la febbre mediterranea con risultato questa volta positivo su due ceppi fino alla diluizione di 1 : 400.

Una cura sieroterapica antimelitense con risultato rapido ed ottimo, seguita da un periodo di cura climatica in alta montagna, riportò il paziente in condizione di completa salute che dura attualmente.

Dall'esame di questi vari casi risulta confermato quanto ho sopra detto, vale a dire che alla infezione da micrococco di Bruce nell'uomo non corrisponde un quadro clinico che possa dirsi specifico di essa. Ogni malattia, a seconda del terreno costituzionale su cui si svolge, può presentare certamente variazioni più o meno notevoli dal tipo clinico più comune; nell'infezione melitense però non si tratta di semplici variazioni da un tipo fondamentale, bensì di un vero e proprio polimorfismo, senza cause apparenti che lo chiariscano e giustifichino. Sindromi quindi diversissime da caso a caso, nelle quali è pur necessario cercare se si può mettere in luce qualche dato che valga a spingere il medico sulla buona via diagnostica.

Nel primo dei casi riferiti il quadro clinico poteva essere quello di una forma tifoide, o di un tifo tubercolare. Tipo febbrile continuo, stato tifoso, tumore splenico cospicuo, spiccata leucopenia con linfocitosi erano segni che potevano bastare a far pensare a un tifo. La mancanza di dissociazione fra temperatura e polso era qui certamente in relazione alla concomitante miocardite ed alla sofferenza renale. La sierodiagnosi per il tifo e paratifi negativa, per quanto ripetuta, valse a far nascere i primi sospetti sulla natura dell'infezione; e mentre si poteva propendere per una forma di Landouzj, la presenza della leucopenia che, come è noto, accompagna talora la melitense e secondo noi a preferenza la melitense con febbre continua, ci consigliò di praticare la siero diagnosi per tale infezione che ne stabilì così la vera natura.

Negli altri casi decorso clinico completamente diverso.

Il terzo e il quarto ricordano per taluni caratteri il tipo clinico ondulante dell'Hughes. Importa rilevare però che tale rassomiglianza, così come può apparire dall' esame retrospettivo delle storie cliniche, non era altrettanto evidente durante lo svolgimento della malattia. Si ebbero è vero in entrambi questi casi due periodi feb-

brili, separati da intervalli di tregua, condizioni generali buone in contrasto con la lunga durata e l'intensità del processo febbrile, discordanza tra temperatura e polso (nel terzo caso con una temperatura di oltre 39° si ebbe un polso di 52), sudori frequenti e profusi, stipsi; a parte però la mancanza di un aumento di volume notevole della milza, dell'epatomegalia, di una vera leucopenia, i periodi febbrili e gli intervalli di tregua ebbero pure durata varia e presentarono caratteri diversi durante il loro svolgimento. Nel terzo caso tra il 1° e il 2° periodo intercorsero circa 15 giorni in cui persisteva qualche lieve rialzo termico verso sera insieme agli altri sintomi sia pure attenuati; nel quarto invece circa due mesi di completa apiressia e di guarigione apparente; in quest'ultimo la localizzazione al ginocchio sinistro, insorta all'inizio del secondo periodo, dominò per un certo tempo il quadro morboso ed i sintomi che vi si accompagnavano erano tali che potevano certamente disorientare sulla vera natura dell'infezione; nell'altro caso invece nessuna localizzazione. Quell'ondeggiamento infine caratteristico della curva termica come suole talora verificarsi e come si intende comunemente (brevi cicli febbrili a temperature pressochè costanti, intercalati da brevi periodi di remissione o di apiressia), non c'è stato. La rassomiglianza insomma con la cosidetta febbre ondulante dell'Hughes è più retrospettiva che contingente. Alla melitense si pensò in questi due casi sopratutto per l'insieme del quadro clinico, differente sostanzialmente da quello di altre malattie clinicamente ben definite, per quei segni di irregolarità e di contrasti del decorso clinico propri di questa infezione, per la modica leucopenia e la monocitosi che, secondo ciò che abbiamo finora osservato, accompagna le forme più comuni di maltesi. Il risultato dell'esame sierologico, più volte ripetuto e sempre positivo ad alte diluizioni, stabilì definitivamente la diagnosi.

Nel sesto caso il processo febbrile presentò due fasi completamente diverse: per più di due mesi temperature subfebbrili con qualche rialzo termico fino a 38°,5, un andamento come di febbricola la cui natura appariva ancora più sospetta dato lo scadimento generale, il tumore splenico, la linfocitosi che vi si accompagnavano

ed il risultato negativo delle ripetute prove diagnostiche; invero l'insieme del quadro clinico e la provenienza del malato avevano già in questa fase del processo destato con fondamento il dubbio di una forma mediterranea, scartato poi per il risultato negativo dei ripetuti esami sierologici. A mutare il decorso subdolo dell'infezione, senza causa apparente, sopravvenne bruscamente un giorno una crisi febbrile violenta, con un aumento rapido, sorprendente, del tumore splenico quale si osserva talora nella malaria, nel tifo, mai nella tubercolosi. La sierodiagnosi positiva, ripetuta all'inizio di questo periodo, confermò il primitivo sospetto e indicò la cura cui seguì la guarigione definitiva. Questa osservazione diagnostica non è priva di importanza e ci permette di pensare che in certe forme subdole di tal genere, quando sia possibile provocare in qualche modo una reazione febbrile, questa possa valere a favorire la diagnosi.

Il quinto caso starebbe a conferma di questo concetto: l'infezione tifica esaltò qui, con ogni verosimiglianza, una latente infezione melitense, giacchè non vale l'ipotesi che il paziente potesse aver contratto l'infezione durante il decorso del tifo per ingestione, supponiamo, di latte infetto; oltre il fatto che a Torino non è usato latte di capra, l'ammalato ha sempre bevuto latte perfettamente bollito. Pertanto la diagnosi di melitense fu fatta nel secondo periodo febbrile, dopo che potè escludersi, per l'esito costantemente negativo delle ricerche ematologiche e della cura spcifica, il sospetto di una ricaduta malarica, a favore della quale stavano decisamente il tipo febbrile, i sintomi concomitanti, i precedenti del malato. Restava tuttavia a considerare il fatto che la ripresa febbrile si era verificata nella convalescenza di un tifo. Lo stato di relativo benessere dell'infermo, l'andamento della temperatura, la discordanza tra temperatura e polso, la leucopenia, il tumore di milza cospicuo erano segni però difficilmente conciliabili con una ricaduta vera o con un pseudo-ricaduta tifica (FORNACA, BIZZARRI, RODANO, VARESE, ecc.) e ci consigliarono di praticare la sierodiagnosi per la melitense.

Nel secondo caso invece si può più nettamente parlare di una forma mista tifo-melitense. Qui,

insieme ai dati sierologici dimostrativi, esistono anche segni clinici di un certo valore; vediamo così la febbre non presentare il decorso caratteristico della infezione tifoide, ma remissioni ora modiche ora forti, talora vere intermittenze, la milza ed il fegato aumentare in modo considerevole di volume, l'alvo farsi ora stitico, ora diarroico, le condizioni generali mantenersi discrete con mancanza di stato tifoso. Specialmente il tumore di milza cospicuo ci sembra un segno di una certa importanza, giacchè seguendo le osservazioni finora pubblicate di forme miste tifo-streptococco, tifo-tetragono, tifo-stafilococco, ecc., il tumore splenico non raggiunge mai in queste forme tale volume da richiamare la milza eberthiana.

Se dunque le particolarità cliniche, come risulta anche da queste osservazioni, si diversificano l'una dall'altra, nè d'altra parte possono riuscire di utilità pratica per la diagnosi le varie classificazioni e definizioni delle diverse forme cliniche di melitense, fatte finora dai vari autori, innumerevoli e svariatissime, come ho ricordato più addietro, bisogna convenire che per accertare la diagnosi e mettere il medico sulla esatta via terapeutica valgono essenzialmente in questa infezione le prove biologiche.

La siero-agglutinazione è quella più a portata di mano e ad essa siamo ricorsi noi nei nostri casi. Sulla sua specificità è ormai superfluo insistere. Ricorderò solo l'opportunità per giungere a risultati attendibili di usare particolare cautela nella scelta dei ceppi, adoperando campioni preventivamente controllati e sperimentati e di provarne più di uno sul siero in esame. Dato poi che, come ognuno sa, una caratteristica dell'infezione maltese è che i valori di agglutinazione possono oscillare moltissimo da un giorno all'altro non solo, ma che le oscillazioni possono essere così ampie da fare talora comparire e scomparire la reazione, risulta necessario non accontentarsi eventualmente del risultato di una sola prova. Non va poi dimenticato il cosidetto fenomeno paradosso che può presentare l'agglutinazione su certi sieri : essa cioè non avviene che a diluizioni elevate. Riguardo al titolo delle diluizioni utilizzabili per la diagnosi possiamo ritenere, d'accordo con la maggior parte degli

autori, positiva la prova superiore almeno a 1 : 200. In tutti i nostri casi l'agglutinazione è avvenuta fino a diluizioni al disopra di 1 : 400, le prove furono sempre eseguite su diversi stipiti, ripetute più volte e con i dovuti controlli.

Merita rilievo quanto si è verificato nel 6° caso, il che conferma come anche nella melitense si possa verificare ciò che succede talora nel tifo: siero-agglutinazione tardiva sotto l'influenza di cause speciali.

Riguardo alla comparsa in circolo delle agglutinine specifiche nessun dato si può desumere dai casi riferiti, trattandosi di forme in stadio inoltrato; pare però che essa avvenga di solito verso la fine della prima settimana di malattia (qualche autore (NATALE) l'avrebbe constatata al 5° giorno, qualche altro (D'ALESSANDRO) non prima del 13° giorno).

Sulla permanenza della reazione agglutinante nel siero delle persone che soffersero precedentemente l'infezione poco si conosce: nel terzo dei nostri casi la sierodiagnosi dopo un anno di guarigione era ancora rilevabile fino ad 1 :50. Abbiamo in corso, il prof. FORNACA ed io, indagini a questo riguardo sul sangue di individui normali; ci limitiamo per ora ad affermare variazioni individuali nel limite massimo di un certo rilievo, su cui ritorneremo con una nostra nota, dove faremo pure noti i risultati di nostre ricerche riguardanti l'applicazione nella melitense, a scopo diagnostico, dell'intradermoreazione.

Le prove culturali del sangue, tentate nel secondo e terzo caso, fallirono malgrado non fosse stata tralasciata nessuna precauzione nella tecnica. Secondo i reperti dei vari autori però la prova risulta positiva con relativa frequenza. GILMOUR ha notato che la più precoce apparizione del micrococco in circolo è stata al secondo giorno, la più tardiva al 300°. Secondo ZAMMIT e SHAW è preferibile prelevare il sangue durante le elevazioni della temperatura, perchè allora vi sarebbe in circolo un maggior numero di micrococchi e, secondo quest'ultimo autore, il numero di essi sarebbe pure maggiore nel sangue a basso che non ad alto titolo agglutinante del siero.

Va pure ricordato che SANGIORGI, HORROCHS,

KENNEDY, EJRE ed altri trovarono ancora il micrococco nell'organismo (sangue, bile, milza, orine) di soggetti guariti dall'infezione da più di due anni, il che starebbe a dimostrare che la prova culturale positiva non basta di per sè a dimostrare in via assoluta l'esistenza in atto di una infezione maltese.

Nei casi che abbiamo riferito è importante l'esito dell'esame citologico del sangue: in tutti si ebbe leucopenia o tendenza ad essa; costante fu pure l'aumento dei linfociti: più precisamente nel primo caso (forma grave) e nel secondo (forma mista) la leucopenia fu intensa e la linfocitosi spiccata; negli altri modiche entrambe con prevalenza dei monociti.

Le ricerche diagnostiche sull'urina non ci hanno permesso di rilevare alcun dato che potesse avere anche un relativo valore diagnostico: la diazoreazione di Erlich fu positiva nel primo caso, la iodoreazione di Petzetakis, già studiata in questa Divisione medica dal dott. Pivano sulla febbre tifoide, fu positiva nel primo e quinto caso; negative entrambe negli altri. Come si vede, nessun valore attendibile.

L'elemento eziologico all'infuori del quarto caso è rimasto oscuro e merita rilievo il fatto che, tranne nel sesto caso, si è trattato di individui vissuti sempre qui in Piemonte, il che ci fa credere che l'infezione melitense non è qui solo casualmente importata da altre regioni, come da taluno si tende ad ammettere, ma effettivamente domiciliata anche tra noi dove è oggi certamente più frequente di quanto comunemente non si creda.

Dei casi riportati uno solo è venuto a morte, gli altri sono guariti; l'esito letale del primo caso per la gravità della forma e per le complicanze presentate non infirma per niente la fiducia che dobbiamo oggi avere nei presidi terapeutici contro questa infezione. I rimedi proposti per la cura della febbre di malta sono stati numerosi: chinino, ittiolo, bleu di metilene, metalli colloidali, preparati proteinici, climoterapia, ecc. Oggidì la terapia specifica offre al medico il mezzo migliore per la cura. La maggioranza propende per l'immunizzazione attiva con il vaccino, e questo metodo merita indubbiamente il primo posto quando le condizioni del

malato sono tali da escludere i pericoli che possibili reazioni violente possono talora rappresentare; giacchè appunto avviene spesso che soltanto in seguito ad una reazione intensa, caratterizzata da una febbre altissima come si è verificato nel terzo dei nostri casi, si ottiene la guarigione definitiva. Il concetto nostro è che la vaccinoterapia debba essere specifica; e che la specificità sia necessaria stanno a confermare i risultati ottimi che ha dato e che continua a dare la sieroterapia antimelitense; coll'impiego di questa, da sola, si possono avere, come noi abbiamo avuto, risultati completi di guarigione sia in individui dotati di buona resistenza come in malati in cui questa appariva notevolmente ridotta. Riguardo alla quantità di siero, noi ne iniettiamo di solito 20 cc. al dì; tra la via ipodermica e l'endovenosa, riguardo agli effetti terapeutici, non abbiamo finora notato differenze apprezzabili. Da qualche tempo viene usato in questa Divisione il metodo misto (secondo e quarto caso): sieroterapia nei primi giorni con la quale nella maggioranza dei casi si ha un miglioramento, seguita dalla cura vaccinica; i risultati sono ottimi.

Prima di chiudere questa nota, mi è particolarmente grato ringraziare il professore FORNACA che mi ha consigliato questo lavoro, anche allo scopo di richiamare l'attenzione dei Medici su questa singolare infezione, quale più comunemente si presenta nella nostra regione, e cortesemente mise a mia disposizione il materiale di studio della Divisione medica da Lui diretta.